ANEPF Asthme 25/10/02 10:21 Page 62

L'asthme

Chapitre 3 : L'asthme

Deuxième Partie

A - INTRODUCTION

L'asthme est une maladie multifactorielle fréquente (2,5 à 3 millions d'asthmatiques, dont 40 % d'enfants). La connaissance de cette pathologie et de ses traitements est essentielle, il en est de même pour la prise en charge, car comme avec toutes les pathologies nécessitant un traitement au long cours, on constate souvent une mauvaise observance du traitement. Ne pas oublier que chaque année 2000 personnes meurent d'une crise d'asthme.

1 - DÉFINITION

L'asthme est un syndrome caractérisé par la survenue d'épisodes dyspnéiques, paroxystiques avec sibilances, récidivants, variables dans le temps, volontiers nocturnes. Il est associé à une obstruction bronchique, conséquence de plusieurs phénomènes d'intensité variable (bronchospasmie, hypersécrétion bronchique, inflammation bronchique). L'asthme présente une hyperactivité bronchique (HBR) tendant à développer une broncho striction en réponse à divers stimuli spécifiques ou non spécifiques.

• L'HBR résulte d'un ou plusieurs facteurs pouvant coexister : hérédité (HBR primaire), infection virale, libération d'agent broncho-dilatateur, anomalie du muscle bronchique, augmentation du réflexe vagal, déséquilibre entre les systèmes ortho et parasympathique (Déficit des récepteurs β2 / récepteur α broncho constrictifs).

• L'inflammation de la muqueuse bronchique représente l'autre composante de l'asthme, en général lié à une hypersensibilité immédiate avec libération de médiateurs par les mastocytes : préformés (histamine, facteurs chimiotactiques), néoformés (prostaglandines, leucotriènes), PAF-acether.

2 - QUELQUES CHIFFRES

L'asthme touche 7 à 10 % des enfants, 5 % des adultes. Les études épidémiologiques soulignent l'augmentation de la prévalence, surtout dans les pays industriels.

3 - LES FACTEURS DÉCLENCHANTS

a/ Les allergènes

Près de 50 % des asthmatiques sont atopiques, il est donc important de lutter contre la présence des allergènes responsables. Ceux-ci sont soit inhalés ou avalés.

Les allergènes inhalés : Acariens (tapis, draps, atmosphère humide), poussière de maison, moisissures, phanères de mammifères, plumes d'oiseaux, insectes, pollens, mais aussi le tabac et la pollution. Il faut éviter les animaux, les réservoirs d'allergènes, réduire l'humidité en aérant sa maison, utiliser des acaricides et des housses hermétiques sur les matelas.

Les allergènes ingérés : Aliments (œufs, crustacés, poissons, lait, ombellifères ...) et additifs alimentaires, mais aussi les médicaments (Aspirine, AINS, β-lactamines, β-bloquants, sulfamides, IEC, diurétiques, BZD et beaucoup d'autres).

b/ Les facteurs infectieux

Viroses respiratoires (nourrissons surtout), grippe (adultes) et infections bactériennes associées à des troubles des voies aériennes supérieures (rhinites, sinusites) chez le jeune enfant.

c/ Autres facteurs

- Psychologique : anxiété, stress
- Digestif : reflux gastro-oesophagien
- Facteurs congénitaux constitutionnels et héréditaires

4 - Les différents types d'asthmes

a/ Formes cliniques (Classification de Midal-Godard-Bousquet)

- Crise aiguë, suivie en principe d'un retour à la normale ou pouvant récidiver et s'aggraver.
- L'attaque d'asthme qui associe des crises répétées plusieurs jours consécutifs.
- L'asthme à dyspnée continue : obstruction bronchique permanente à laquelle s'ajoute des crises plus ou moins sévères, et une attaque histologique de la muqueuse.
- Etat de mal asthmatique qui fait suite à une crise s'aggravant progressivement, résistant au traitement et évoluant plus ou moins rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë.
- L'asthme suraigu grave : crise très importante rapidement décompensée et responsable des morts subites de l'asthmatique.

b/ Les différents degrés de sévérité de l'asthme et leurs traitements

Forme	Symptômes	Débit expiratoire de pointe	Traitement
Asthme léger	- Peu fréquent : < 2 épisodes par semaine - Asthme nocturne < 2 fois/mois - Pas de symptômes entre les épisodes dyspnéiques	DEP > 80 % Variation du DEP < 20 %	• Bêta-2 à la demande lors des crises
Asthme modéré	- Symptômes (épisodes par semaines - Retentissement sur la vie quotidienne - fonction respiratoire un peu perturbée - crise nocturne > 2 fois par semaine	60 % < DEP > 80 % variation du DEP > 20 %	• Bêta-2 ago à la demande - Corticoïdes inhalés ou TILADE®
Asthme modérément sévère	- Réveil nocturne - Fonction respiratoire perturbée - Crise quasi journalière		• Bêta 2 ago à la demande • Bêta-2 ago à longue durée d'action • Corticoïdes inhalés + théophylline
Asthme sévère	- Crises fréquentes jour et nuit - Gène permanente inter crise - Dyspnée continue - Maladie invalidante	DEP < 60 % variation du DEP > 30 %	• Corticoïdes per os souvent nécessaire en cure • Corticoïdes inhalés à forte dose • Bêta-2 à la demande • Bêta-2 d'action longue • Théophylline

5 - Principe du traitement

Le traitement de l'asthme va impliquer la recherche :

- d'une bronchodilatation : Relaxation du muscle lisse (Théophylline et dérivés)
  Stimulation adrénergique (Agoniste Bêta-2)
  Inhibition de la composante vagale (anti-cholinergique)
- d'une action anti-inflammatoire : corticoïdes inhalés per os
- d'une inhibition de la libération des médiateurs mastocytaires : Cromoglycate de Na, Nédocromil, Kétotifène

• Traitement antiallergique : L'éviction est la première mesure à réaliser pour les asthmes

peu sévères chez les patients jeunes avec une composante allergique nette.

L'immunothérapie spécifique est indiquée lors d'une allergie spécifique à la poussière, aux pollens et aux acariens. Elle n'est pas indiqué en cas de poly sensibilisation, de patients sous β bloquants, ni en cas d'asthme grave : On préférera dans ce cas utiliser des traitements antiallergiques médicamenteux.

• Traitement non médicamenteux :

- Kinésithérapie respiratoire qui est fondamentale pour apprendre aux malades à contrôler leur respiration lors des crises et à favoriser le drainage bronchique
- Relaxation, soutien psychologique et psychothérapie : si la composante psychologique prédomine

B - MEDICAMENTS DU TRAITEMENT DE L'ASTHME

1 - Les bronchodilatateurs Bêta-2 stimulants

• **Les molécules** :

Salbutamol : AIROMIR®, SPREOR®, VENTOLINE®, ASMASAL®, BUVENTOL®, VENTODISK®

Fénotérol : BEROTEC®

Terbutaline : BRICANYL 250®, BRICANYL LP® (action longue, per os)

Pirbutérol : MAXAIR®

Salmétérol : SEREVENT® (action longue), SERETIDE® (avec fluticasone)

Formétérol : FORADIL® (action longue), SYMBICORT® (avec budesosine)

Bambutérol : OXEOL® (action longue) per os

• **Mode d'action** : Bronchodilatateurs puissants par action directe sur le muscle lisse bronchique. De plus, ils inhibent la dégranulation des mastocytes.

• **Indication** : Les bêta-2 stimulants inhalés, d'action brève sont les bronchodilatateurs de première intention. Les poudres et les suspensions pour inhalation sont indiquées dans le traitement de la crise et de l'asthme d'effort (idem pour VENTOLINE SIROP®).

Les solutions pour inhalation par nébulisateur sont réservées à l'usage hospitalier pour les poussées aiguës et l'état de mal. Pour les formes injectables : SC pour l'asthme aiguë et IV pour l'état de mal.

Les formes à actions prolongées sont proposées dans le traitement de fond de l'asthme chez les sujets ayant des symptômes nocturnes ou prenant des Bêta-2 stimulants d'action brève tous les jours, mais aussi en prévention de l'asthme d'effort (formes inhalées uniquement : SEREVENT®, FORADIL®, SEREVENT DISKUS®)

• **Précautions d'emploi**

- Cas d'intolérance au produits inhalés : toux et bronchospasme paradoxal (Contre-indication), augmentation rapide des prises (décompensation, évolution vers le mal asthmatique). Plus rarement tremblements, tachycardie, crampe, céphalées. Les poudres pour inhalations peuvent causer une irritation de la gorge et un enrouement : se rincer la bouche après utilisation.
- Aussi un risque d'hypokaliémie, exacerbé par l'emploi de corticoïdes, diurétiques et l'hypoxie.
- Pour la grossesse : Administration possible (attention AIROMIR® contient de l'alcool et du tétrafluoroéthane). Evite aussi MAXAIR®.

- Passage dans le lait
- Pour les solution pour inhalation par nébulisateur : surveille la kaliémie, prudence en cas de diabète (hyperglycémie), d'hyperthyroïdie. En général, on associe fréquemment une oxygénothérapie et des corticoïdes par voie générale.
- Quelle que soit la forme inhalée, se méfier des infections bronchiques et des bronchorrhées abondantes (mauvaise diffusion du produit).

• **Contre-indication** : Intolérance au produit, allaitement (OXEOL®), thyréotoxicose et cardiopathie sévère, HTA pour les formes injectables. Attention à l'âge limite d'utilisation : BRICANYL® LP après 5 ans et OXEOL® après **15 ans.**

• **Interactions** : Antidiabétiques (renforcer l'auto surveillance) : Risque d'hyperglycémie Halothane (anesthésique) : Interruption du traitement en chirurgie cardiaque et en obstétrique

2 - Bronchodilatateurs anticholinergiques et association

• **Molécules** :
Ipatropium : ATROVENT®, BRONCHODUAL® (+ Fénotérol), COMBIVENT® (+ Salbutamol)
Oxitropium : TERGISAT®
NB : Les formes d' ATROVENT® pour aérosol sont réservés aux hôpitaux

• **Mode d'action** : Inhibiteurs non spécifiques des récepteurs muscariniques

• **Indication** : En 2ème intention, traitement adjuvant ou alternative aux Bêta-2 (intolérance). Préconisé dans l'asthme persistant, sévère avec les AIS, et l'asthme d'effort BRONCHODUAL®.

• **Mise en garde et précaution**
- Risque de mydriase, en cas de projection occulaire (risque de glaucome)
- Toux et bronchospasmes (arrêt du traitement)
- Sécheresse buccale, irritation pharyngée (prévenue par le rinçage)
- Grossesse, allaitement : Pas de donnée, donc à éviter
- Cas d'intolérance

• **Interaction, contre-indications**
- Avec l'atropine et les atropiniques :
- Antidépresseurs imipraminiques, anti-H1 sédatifs
- Antiparkinsoniens, phénothiaziniques, disopyramide et
- Antispasmodiques : addition des effets indésirables (constipation, bouche sèche ...)
- Lisuride : risque de confusion

3 - Théophylline et dérivés

• **Molécules :**
Théophylline : DILATRANE®, THEOLAIR®, EUPHYLLINE®, THEOSTAT®, TEDRALAN®, XANTHIUM®
Aminophylline : AMINOPHYLLINE® injectable (hôpitaux)
Bamifylline : TRENTADIL®

• **Mode d'action** : Propriétés bronchodilatatrices et effet stimulant sur les centres respiratoires, amélioration de la contraction diaphragmique, effet vasodilatateur (circulation pulmonaire) et accélèrent le transport mucocillaire. La dose efficace chez l'adulte est de 7 à 12 mg/kg/j, la concentration plasmatique efficace se situe entre 8 et 20 mg/ml.

- **Indications** : Les formes orales sont indiquées pour le traitement des symptômes de l'asthme persistant (formes brèves : crise et LP : fond). Les suppositoires sont préconisés dans les formes légères. Les formes injectables sont utilisées pour l'état de mal asthmatique (si le bêta-2 ne suffit pas).

- **Mise en garde** : Surtout chez l'enfant, très sensible aux bases xanthiques (convulsions, troubles neurologiques, séquelles voire décès). La théophylline majore le reflux gastro-oesophagien. Aussi, précaution en cas d'insuffisance hépatique, cardiaque, fièvre, obésité, hyperthyroïdie : Adapter la posologie. Déconseillé durant la grossesse et l'allaitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, nausées, vomissements, gastralgie, tachycardie, insomnie, convulsions, intoxication.

- **Contre-indication** : Hypersensibilité, porphyrie, enfant < 30 mois (théophylline)

- **Interactions** : nombreuses

Enoxacine : ENOXOR® : risque de surdosage
Millepertuis : risque de surdosage
Halothane : trouble du rythme
Inducteur enzymatique : Carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, phénobarbital (diminution de la théophylline)
Risque de surdosage : Allopurinol, Cimétidine, Fluconazole, Fluoroquinolones, Macrolides, Tiabendazole, Ticlopidine, Viloxazine, Fluxoxamine, Ritonavir

4 - Les cromones

- **Molécules** :

Acide cromoglicique : LOMUDAL®
Nédocromil : TILADE®

- **Action et indication** : Inhibent la libération de médiateurs bronchoconstricteurs. Indiqués dans l'asthme d'effort (LOMUDAL®) et le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger, surtout chez l'enfant (TILADE®).

- **Mise en garde et précautions** : Dyspnée paroxystique, toux. Ce traitement nécessite un délai d'action de plusieurs jours. Se méfier en cas d'infection bronchique et toujours avoir un bêta-2 à portée de main. Si l'allaitement est possible, le traitement est à éviter pendant la grossesse. Tenir compte de la présence de menthol dans TILADE®.

- **Contre indication** : Enfant de moins de 2 ans

- **Effets secondaires** : Bien toléré, rares allergies, bouffées de chaleur, céphalées, troubles digestifs.

NB : pour TILADE SYNCHRONER®, le nouvel embout permet de visualiser la poudre non inhalé.

5 - Les glucocorticoïdes inhalés

- **Molécules :**

Béclométasone : ASMABEC®, BECLOJET®, BECOTIDE®, SPIR®, PROLAIR®, QVAR®, BEMEDREX®, NEXXAIR®, BECLONE®, SPIR®, ECOBEC®, BECLOMETHASONE®
Flunisolide : BRONILIDE®

Fluticasone : FLIXOTIDE®, SERETIDE® (avec salmétérol)
Budésonide : PULMICORT®, SYMBICORT® (avec formotérol)
N.B. : Il existe aussi des AIS par voie générale

- **Indication** : Pour le traitement préventif de l'asthme persistant léger, modéré et sévère, de préférence chez l'adulte.
- **Mise en garde** : Risque d'effets systémiques à haute dose ; Toux et bronchospasme Précaution en cas d'infection. Risque de candidose oropharyngée et de dysphonie (se rincer la bouche après inhalation). Passage dans le lait, l'utilisation pendant la grossesse impose une surveillance clinique (à éviter si possible).
- **Contre-indications** : Hypersensibilité, tuberculose, ulcère digestif non traité.
- **Les interactions médicamenteuses** : Sont celles des AIS en raison du passage systémique.

6 - Kétotifène : ZADITEN®

Antihistaminique proposé dans l'asthme allergique. Il n'est pas indiqué pour les crises et chez les nourrissons, durant la grossesse ou l'allaitement. Risque de somnolence, de trouble digestif (constipation, gastralgie, nausée), présence d'éthanol. Délai d'action de 2 semaines.

- **Interaction** : Précaution avec la méthotrexate (risque hématologique accru).

7 - Monteluskat : SINGULAIR®

C'est un agoniste du récepteur aux leucotriènes, proposé en traitement additif de l'asthme et de l'asthme d'effort.

- **Précautions d'emploi** : Insuffisance hématique, grossesse, allaitement, enfant < 6 ans, à éviter car peu de données.
- **Effets secondaires** : Bien toléré, possibilité de douleurs abdominales, céphalées, sécheresse buccale, d'hypersensibilité.
- **Interactions** : Prudence chez l'enfant si administration concomitante d'inducteurs enzymatiques.

C - LE BON USAGE DES FORMES INHALEES

La voie d'administration inhalée est très aléatoire, le médicament pouvant rater sa cible. Le pharmacien doit expliquer et s'assurer du respect, des gestes que le sujet doit accomplir, surtout lors des crises.

1 - Les aérosols doseurs

L'aérosol doseur délivre, par l'intermédiaire d'un gaz propulseur, un médicament sous forme de poudre ou mis en suspension dans le liquide. L'emploi de ces aérosols nécessite une bonne synchronisation entre les mains et la respiration, cela nécessite un apprentissage surtout chez l'enfant. Pour les jeunes enfants, n'hésitez pas à demander si les parents possèdent une chambre d'inhalation.

- **Mode d'emploi** : (système classique)

- Retirer le capuchon et laver l'embout buccal.
- Agiter le flacon tête en bas, débuter l'expiration.
- Porter l'embout à la bouche (tête vers le bas) et fermer la bouche hermétiquement.
- Puis appuyer sur l'embout tout en inspirant lentement et profondément.

- Bloquer sa respiration 5 à 10 secondes après l'inspiration (et le retrait de l'embout) puis expirer calmement.

• Très souvent la prescription est de 2 bouffées, elles doivent être espacées d'au moins 1 minute. En cas de prise successive de bêta-2 et de corticostéroïde, prendre d'abord le Bêta-2 puis le corticostéroïde.

• Après utilisation, rincer l'embout et se rincer la bouche.

• **Les autres systèmes d'aérosol doseurs :**

- Autohaler (MAXAIR®, PROLAIR®, QVAR®) : Agiter l'appareil, retirer le capuchon, mettre le levier en position relevée.
Puis expirer normalement, mettre l'embout dans la bouche puis inspirer profondément (la dose est délivrée automatiquement), puis maintenir une apnée de 5 secondes. Puis remettre le levier en position fermée.

- Clickhaler (ASMASAL®, ASMABEC®) : Retirer le capuchon, secouer l'inhalateur puis le tenir embout vers le bas avec le pouce sur le fond et le doigt sur le bouton pressoir. Expirer profondément (pas dans l'appareil), placer le dispositif dans la bouche et inspirer profondément. Tenir une apnée de 5 secondes. Nettoyer l'embout avec un tissu (pas d'eau)

- Easyhaler (BUVENTOL®, BEMEDREX®) : Retirer l'inhalateur de sa pochette et le placer dans son étui, puis agiter l'étui et presser le déclencheur de l'appareil jusqu'au déclic puis relâcher. Expirer puis placer le dispositif entre les lèvres puis inspirer profondément et maintenir une apnée de 5 secondes. Puis refermer l'étui.

• Les 2 systèmes présentant moins d'inconvénients. L'Autohaler qui permet le déclenchement automatique de la bouffée d'aérosol par inspiration profonde, et le Synchroner (TILADE®) qui permet de visualiser les particules non inhalées.

2 - Les chambres d'inhalations

• AEROSOPIC®, NEBUHALER®, VOLUMATIC®, AEROCHAMBER® et BABYHALER® pour les nourrissons.

• Ce sont des accessoires placés entre l'embout de l'aérosol doseur et la bouche, qui captent les particules émises et les redistribuent de manière fractionnée au patient. Ceci améliore l'inhalation et permet un meilleur dépôt au niveau des poumons. De plus, le patient peut inhaler à son rythme le médicament au cours de plusieurs cycles respiratoire. De plus pour les jeunes enfants, un masque s'adapte au niveau de l'embout buccal de la chambre. Celle-ci se nettoie après chaque utilisation. Faire attention à la compatibilité entre l'aérosol et la chambre (préférer une chambre du même laboratoire)

3 - Les poudres sèches

Celles-ci sont inhalées sous le seul effet de l'inspiration.
On a 3 types d'appareils :

• **Spinhaler** (LOMUDAL®, FORADIL®) : chaque dose de poudre est contenue dans une gélule qu'il faut introduire dans l'appareil).

Mode d'emploi : Oter le capuchon, tenir l'appareil verticalement, dévisser l'embout buccal
Introduire la gélule dans son logement puis revisser l'embout (qui perfore la gélule)
Inhaler en inspirant profondément. Puis dévisser l'embout pour extraire les restes de la gélule vide.

• **Le diskhaler** (SEREVENT DISKUS®, SERETIDE®, VENTODISK®, FLIXOTIDE DISKUS®)

La poudre est contenue dans les alvéoles d'un disque rechargeable.

Mode d'emploi : Oter le capuchon, sortit le porte disque du boîtier, y déposer un nouveau disque avec le repère indiquant la première dose face à l'embout buccal, puis replacer le boîtier. Puis, lever le couvercle à angle droit (perce l'alvéole), maintenir le système à l'horizontal et refermer le couvercle. Expirer, placer l'appareil dans la bouche, puis inspirer. Après usage faire tourner le disque à l'alvéole suivante. Remettre le capuchon.

• **Le turbuhaler** : BRICANYL®, PULMICORT®, SYMBICORT®

Ici la poudre est contenue dans un réservoir et la dose unitaire est commandée par la rotation de la molette. Dès que le carré rouge apparaît dans une fenêtre, c'est que l'appareil est vide.

Mode d'emploi : Oter le capuchon, tenir l'appareil verticalement et visser la molette vers la droite puis revenir en position initiale jusqu'au clic (chargement).
Expirer, mettre l'appareil en bouche puis inspirer profondément. Ne jamais le nettoyer à l'eau mais avec un linge propre et sec.

D - AUTRES CONSEILS

1 - Sport

L'asthme équilibré ne contre-indique pas le sport. Certains sports sont peu asthmogènes comme la marche, la natation.... On préconise l'emploi des bêta-2 agonistes ou des cromones 15 minutes avant l'effort. Celui-ci doit être précédé d'un échauffement progressif. Toujours avoir un bêta-2 à portée de main.

2 - Médicament

Le pharmacien s'assure que l'asthmatique n'emploie aucun bêta-bloquants (même en collyre), ni d'antitussifs, d'antalgiques opiacés qui ont un effet dépresseur central.

Les inhibiteurs des cholinestérases : Ambénonium (MYTELASE®), néostigmine (PROSTIGMINE®), pyridostigmine (MESTINON®) qui ont un effet parasympathomimétique sont à éviter car ils peuvent déclencher un bronchospasme.

3 - Tabac

A proscrire, qu'il soit actif ou passif.

4 - Repérer la non observance ou l'aggravation

L'observance thérapeutique est faible (30 à 50 % prennent le traitement correctement), due à la lassitude, au refus de la maladie, à la tolérance de la gène.

Signes d'aggravation : Devant toute élévation chronique des besoins en bronchodilatateur, ceci doit faire conseiller la consultation.

5 - Usage détourné des bêta-2 agonistes

Si la crise d'asthme est une urgence médicale grave, il ne faut pas oublier que les bêta-2 agonistes peuvent être détournés pour augmenter les capacités respiratoires et pour leurs effets euphorisants avant un effort violent (sport de combat, musculation, cyclisme,...)